

REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones:

1. Una composición farmacéutica que comprende un agonista de FXR, por lo menos un agonista de PPAR-alfa, agonista de PPAR-delta, y/o agonista dual de PPAR-alfa y delta, y opcionalmente uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el por lo menos un agonista de PPAR-alfa es un fibrato.

3. La composición farmacéutica de la reivindicación 2, en donde el fibrato se selecciona entre bezafibrato, ciprofibrato, clofibrato, fenofibrato, gemfibrozil, binifibrato, clinofibrato, ácido clofíbrico, nicofibrato, pinfibrato, plafibrada, ronifibrato, teofibrato, y tocofibrato, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos, y un derivado de ácido 2-fenoxi-2-metilpropanoico en el cual el grupo fenoxilo está sustituido con una piperidina opcionalmente sustituida, 4-hidroxipiperidina, piperid-3-eno o piperazina.

4. La composición farmacéutica de la reivindicación 3, en donde el fibrato se selecciona entre bezafibrato, fenofibrato, y clofibrato, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, en donde el fibrato es fenofibrato.

6. La composición farmacéutica de la reivindicación 3, en donde el fibrato es ácido 2-[3-[1-(4-fluorobenzoil)-piperidin-4-il]fenoxil-2-metilpropanoico.

7. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el por lo menos un agonista de PPAR-delta es ácido {4-[(4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}metil)sulfanil]-2-metilfenoxi}acético, ácido {2-metil-4-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-2H[1,2,3]triazol-4-ilmetilsulfanil]-fenoxi}-acético, o ácido [4-[[[2-[3-fluoro-4(trifluorometil)fenil]-4-metil-5-tiazolil]metil]tio]-2-metilfenoxi]-acético, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

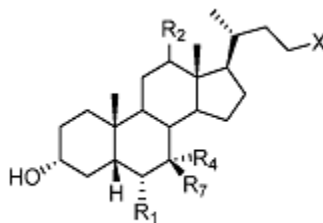
8. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el por lo menos un agonista dual de PPAR-alfa y delta es ácido 2-[2,6 dimetil-4-[3-[4-(metiltio)fenil]-3-oxo-1(E)propenil]fenoxil]-2-metilpropanoico, ácido (2S)-2-metoxi-3-[4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)etoxi]-7-benzotiofenil]propanoico, N-[(4-metoxifenoxi)carbonil]-N{4-[2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)etoxi]bencil}glicina, ácido (2S)-2-etoxi-3-[4-[2-(4-metilsulfoniloxifenil)etoxi]fenil]propanoico o ácido (2S)-2-etoxi-3-[4-(2-{2-metil-5-[4-(metilsulfanil)fenil]-1H-pirrol-1-il}etoxi)fenil]propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

9. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que además comprende una estatina.

10. La composición farmacéutica de la reivindicación 9, en donde la estatina se selecciona entre simvastatina, fluvastatina, pravastatina, rivastatina, mevastatina, atorvastatina, cerivastatina, lovastatina, pitavastatina, fluindostatina, velostatina, dalvastatina, rosuvastatina, dihidrocompactina y compactina.

11. Una composición farmacéutica que comprende un agonista de FXR, por lo menos una estatina, y opcionalmente uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

12. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, 9 u 11, en donde el agonista de FXR es un compuesto de fórmula A:



(A),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o conjugado con aminoácido del mismo, en donde:

R_1 es hidrógeno o C_1 - C_6 alquilo no sustituido;

R_2 es hidrógeno o α -hidroxilo;

X es $C(O)OH$, $C(O)NH(CH_2)_mSO_3H$, $C(O)NH(CH_2)_nCO_2H$ u OSO_3H ;

R_4 es hidroxilo o hidrógeno;

R_7 es hidroxilo o hidrógeno;

m es 1, 2 o 3; y

n es 1, 2 o 3.

13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, en donde R_1 es C_1 - C_6 alquilo no sustituido.

14. La composición farmacéutica de la reivindicación 13, en donde R_1 es metilo, etilo o propilo.

15. La composición farmacéutica de la reivindicación 14, en donde R_1 es etilo.

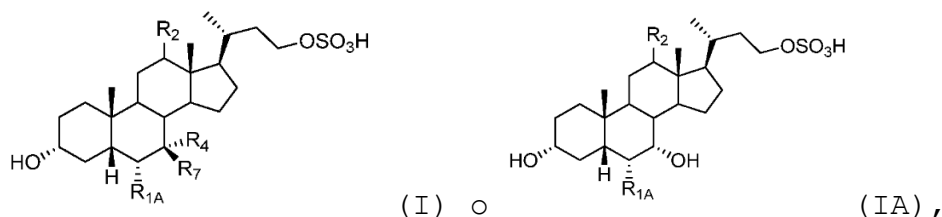
16. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, en donde X se selecciona entre $C(O)OH$, $C(O)NH(CH_2)SO_3H$, $C(O)NH(CH_2)CO_2H$, $C(O)NH(CH_2)_2SO_3H$ y $C(O)NH(CH_2)_2CO_2H$.

17. La composición farmacéutica de la reivindicación 16, en donde X es $C(O)OH$.

18. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, en donde X es OSO_3H .

19. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, en donde R_4 es hidroxilo y R_7 es hidrógeno.

20. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, en donde el agonista de FXR es un compuesto de fórmula I o IA:



o una sal farmacéuticamente aceptable o conjugado con aminoácido del mismo, en donde

R_{1A} es hidrógeno o C_1 - C_6 alquilo no sustituido;

R_2 es hidrógeno o α -hidroxilo;

R_4 es hidroxilo o hidrógeno; y

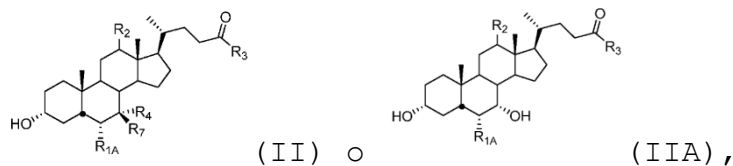
R_7 es hidroxilo o hidrógeno.

21. La composición farmacéutica de la reivindicación 20, en donde R_{1A} es C_1 - C_6 alquilo no sustituido.

22. La composición farmacéutica de la reivindicación 21, en donde R_{1A} es metilo, etilo o propilo.

23. La composición farmacéutica de la reivindicación 22, en donde R_{1A} es etilo.

24. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, en donde el agonista de FXR es un compuesto de fórmula II o IIA:



o una sal farmacéuticamente aceptable o conjugado con aminoácido del mismo, en donde:

R_{1A} es hidrógeno o C_1 - C_6 alquilo no sustituido;

R_2 es hidrógeno o α -hidroxilo;

R_3 es hidroxilo, $NH(CH_2)_mSO_3H$ o $NH(CH_2)_nCO_2H$;

R_4 es hidroxilo o hidrógeno;

R_7 es hidroxilo o hidrógeno;

m es 1, 2 o 3; y

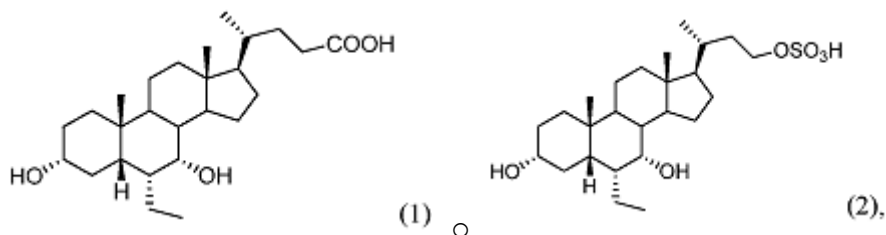
n es 1, 2 o 3.

25. La composición farmacéutica de la reivindicación 24, en donde R_{1A} es C_1 - C_6 alquilo no sustituido.

26. La composición farmacéutica de la reivindicación 25, en donde R_{1A} es metilo, etilo o propilo.

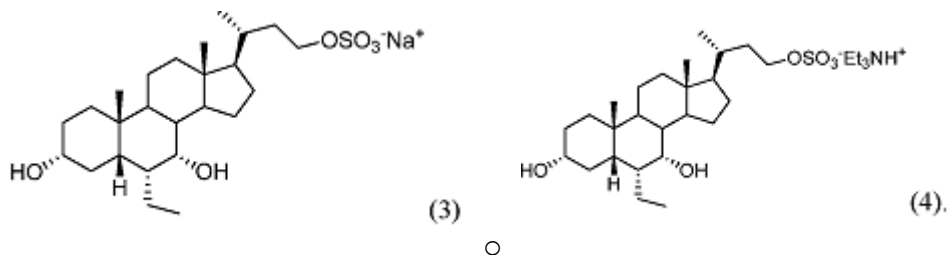
27. La composición farmacéutica de la reivindicación 26, en donde R_{1A} es etilo.

28. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, en donde el agonista de FXR es:



o una sal farmacéuticamente aceptable o conjugado con aminoácido del mismo.

29. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, en donde el agonista de FXR es:



30. Un método para tratar o prevenir una enfermedad o afección mediada por FXR o una afección relacionada con niveles elevados de lípidos, que comprende la administración de la composición farmacéutica de la reivindicación 1, 9 u 11 a un sujeto que lo necesita.

31. El método de la reivindicación 30, en donde la enfermedad o afección se selecciona entre cirrosis biliar primaria (PBC), colangitis esclerosante primaria (PSC), hipertensión portal, diarrea por ácidos biliares, una enfermedad hepática crónica, enfermedad de hígado graso no alcohólica (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), infección con hepatitis C, una enfermedad hepática alcohólica, daño hepático debido a fibrosis progresiva, fibrosis hepática, una enfermedad cardiovascular e hiperlipidemia.

32. El método de la reivindicación 30, en donde la afección se selecciona entre cirrosis biliar primaria resistente; cirrosis biliar primaria en la cual hay asociada una elevación en la prueba de la función hepática e hiperlipidemia; colangitis esclerosante primaria; esteatohepatitis no inducida por alcohol; enfermedad hepática crónica asociada con hepatitis B, C o alcohol; hiperlipidemia en donde la hiperlipidemia es hiperlipidemia primaria con o sin un componente genético; e hiperlipidemia asociada con enfermedad de arterias coronarias, enfermedad cerebrovascular arterial, enfermedad vascular periférica, aneurismas de aorta o aterosclerosis carotídea.

33. Un método para inhibir o revertir la fibrosis, que comprende la administración de la composición farmacéutica de la reivindicación 1, 9 u 11 a un sujeto que lo necesita.

34. El método de la reivindicación 33, en donde la fibrosis se selecciona entre fibrosis hepática, fibrosis renal y fibrosis intestinal.